



心搏骤停后亚低温脑保护的研究进展

付 润,沈 晓,章 淬,穆心苇*

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院重症医学科,南京 210006)

中图分类号:R454.5

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)01-0076-06

摘要:随着心肺复苏的应用越来越广泛,心搏骤停后患者自主循环恢复的成功率越来越高,但对于入住重症监护病房的患者来说,总体生存率和预后仍较差,其原因主要为不可逆的脑损伤。而亚低温治疗是指通过降低患者核心体温以保护器官,相关研究表明心搏骤停后进行亚低温治疗可以减少脑损伤,促进神经功能恢复及改善总体预后。目前如何在心搏骤停后进行亚低温脑保护的应用及整个治疗过程的管理,是众多研究者全面探索的问题。

关键词:心搏骤停;亚低温治疗;脑保护;神经系统预后

Research Progress in Mild Hypothermic Brain Protection after Cardiac Arrest FU Run, SHEN Xiao, ZHANG Cui, MU Xinwei. (Department of Intensive Care Unit, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

Abstract: With the wide application of cardiopulmonary resuscitation (CPR), the rate of spontaneous circulation restoration in the cardiac arrest patients is becoming higher than before. Whereas, for the patients admitted to the intensive care unit, the overall survival rate is still low and the prognosis is still poor, resulting from the irreversible brain damage. Mild hypothermia therapy can help reduce the core body temperature of the patients so as to protect the organ functions. Recent studies have shown that mild hypothermia therapy can reduce the brain damage, promote neural functional recovery and improve prognosis in patients after cardiac arrest. At present, how to apply hypothermia brain protection and manage the whole treatment process after cardiac arrest is an issue being extensively explored by many researchers.

Key words: Cardiac arrest; Mild hypothermia therapy; Brain protection; Neurological prognosis

心搏骤停是指各种原因引起的心脏突然停止跳动,有效泵血功能消失,引起全身严重缺氧、缺血。心搏骤停是全球面临的健康问题,也是世界各国急诊常见的危重症^[1-2]。据报道^[3],全球心搏骤停发病率为(20~140)/10万,存活率只有2%~11%。目前我国院外心搏骤停的生存率为2%~12%,院内心搏骤停因抢救及时22.3%~25.5%存活出院^[4]。无论是院外心搏骤停还是院内心搏骤停,心肺复苏都是抢救心搏骤停的基础,恢复自主循环并非心搏骤停后复苏的唯一目的,不仅要关心心搏骤停患者的自主循环恢复率,更要关注患者心肺复苏术后各种功能的恢复。

心肺复苏术后的脑功能恢复一直是临床治疗的

重点与难点。低温疗法是一种以物理方法将患者的体温降低到预期水平而达到治疗疾病的方法。根据治疗温度的不同分为超深低温(4~16℃)、深度低温(16~28℃)、中度低温(28~33℃)、轻度低温(33~35℃),而中度低温和轻度低温又统称为亚低温,目前临床上亚低温研究多指33~35℃。2002年两项大型随机对照研究表明,亚低温治疗可以提高心搏骤停后患者的存活率及改善脑功能^[5-6]。

对危重患者,特别是颅脑损伤患者中使用轻度至中度低温以减少原发性损伤的进一步发展引起人们的关注。近年来,法国专家共识推荐^[7]:院外心搏骤停且为可电击心律(心室纤颤和无脉性室性心动过速)的患者,其自主循环仍昏迷者,以及院内心搏骤停复苏自主循环后良好神经结局患者的生存率,推荐使用目标化温度管理(targeted temperature management, TTM)^[7]作为主要的神经保护方法,TTM广泛用于重症监护病房,为提高心搏骤停之后

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.01.015

基金项目:南京市科技发展计划项目(201611002)

*通信作者 E-mail:18951670877@163.com

良好神经结局患者的生存率,法国专家共识推荐将 TTM 维持在 32 ~ 36 ℃。现就近年来心搏骤停后亚低温治疗的相关研究进展进行综述。

1 亚低温治疗的作用机制

20 世纪 50 年代后期,有学者首次进行了低温保护作用的研究和描述,尽管低温的临床应用已有多年的历史,但近年来才成为研究的热点。多项研究表明,亚低温可以有多种保护机制^[8-9]。人体体温每降低 1 ℃,代谢率减少 6%~7%,在早期急性脑缺氧的情况下避免脑进一步损伤显得尤为重要^[8],研究显示,亚低温可以改善缺血缺氧性脑损伤患者预后^[9]。低温通过以下几个机制发挥神经保护作用。

1.1 降低脑代谢、恢复损伤脑组织中脑血流的平衡

降低脑氧代谢率是亚低温的主要保护机制之一^[10-11],亚低温能够减少脑氧的代谢率,低温期间,体温每降低 1 ℃,脑代谢下降 6%~10%,当降到 32 ℃时,代谢率下降到正常时的 50%~65%^[12],从而增加脑氧的储存,对抗脑灌注不足带来的损害。而脑细胞死亡前往往伴随高能代谢,高能磷酸化物质和乳酸的严重聚集,即会对神经系统造成损伤,而亚低温则会减少乳酸沉积,从而在低灌注下抑制脑代谢及继发性损伤^[13]。

1.2 减少脑细胞凋亡 细胞的坏死与凋亡在缺氧缺血后同时存在或序贯发生。细胞凋亡是一个主动的细胞死亡过程,某些因素导致线粒体释放促凋亡细胞因子等,然后通过效应性胱天蛋白酶(caspase)的级联反应,最后对其底物分解和巨噬细胞对凋亡细胞进行清除。亚低温主要影响凋亡的早期阶段及启动阶段,如抑制天冬氨酸特异性 caspase 激活^[14],可能是由于亚低温减轻线粒体功能障碍,抑制线粒体释放促凋亡物质。缺血/再灌注后细胞凋亡出现较晚,可持续 48~72 h,甚至更长^[15]。

1.3 减少乳酸盐和兴奋性毒性物质的局部释放

亚低温抑制内源性毒性产物对组织细胞的损害作用,减少神经细胞钙离子内流,阻断钙超载的细胞损害,降温能显著抑制脑损害后谷氨酸和甘氨酸的生成释放,有效降低脑外伤后脑脊液中乙酰胆碱含量,减少其对神经元的毒性作用,还能明显抑制脑损害后去甲肾上腺素和 5-羟色胺等单胺类物质生成和释放,阻断这些毒性产物对神经细胞的损害,减少兴奋性氨基酸、多巴胺和谷氨酸盐等兴奋性神经

介质的释放,减少 Na⁺、Cl⁻ 和水内流,减少神经细胞肿胀,减少 Ca²⁺ 持续内流造成的迟发型损伤,且低温可抑制兴奋性神经介质的合成、释放和摄取,减轻神经细胞损害^[12]。

1.4 减少脑组织炎症反应和全身炎症反应综合征

亚低温可减轻炎症反应,缺血/再灌注 1 h 后机体会出现严重而持久的炎症反应,而亚低温能通过抑制脑缺血后白细胞黏附、聚集和浸润,阻断脑缺血后的炎症级联反应^[16]。炎性细胞因子在心跳骤停所致的急性缺血缺氧性脑损伤过程中起重要作用,如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α 和内皮素 1 等。亚低温治疗可抑制心跳骤停急性期损伤性细胞因子的释放,减轻炎症级联反应,起到脑保护作用,亚低温治疗时可明显抑制 IL-6 早期大量的分泌,从而降低 IL-6 与其他炎性细胞因子协同发挥细胞毒性作用,阻断 IL-6 介导的继发性神经功能损害。

1.5 减少自由基的产生、降低颅内压 亚低温还可以减少自由基的产生,脑组织在缺血/再灌注的过程中会产生大量的氧自由基,导致脂质过氧化,造成脑细胞的损伤与死亡,亚低温能显著减少脑组织内氧自由基的产生,从而起到脑保护作用^[12]。亚低温还能提高即刻早期基因(是细胞对损伤的保护性应激反应)以及冷激蛋白的表达,影响各种血管活性物质的分泌,促进大脑血管收缩,降低颅内压^[17]。

1.6 限制血管和细胞膜通透性 亚低温可减少脑细胞结构蛋白的破坏,促进脑细胞结构和功能修复,减轻弥漫性轴索损伤:脑缺血时,生成氧自由基的底物大量增加,氧自由基清除系统遭到破坏,再灌注时在氧的参与下产生大量氧自由基,攻击细胞膜结构,引起脑水肿,导致溶酶体破裂,溢出消化酶,造成细胞结构蛋白质的破坏及脂质过氧化连锁反应,而低温可减少上述损害^[15]。

缺血/再灌注后血脑屏障明显受损,形成脑水肿^[18]。亚低温治疗可抑制炎症反应,降低基质金属蛋白酶的水平,并增加金属蛋白酶 1 组织抑制剂的表达,减轻或逆转细胞膜完整性破坏和缺氧诱导的血管渗漏等抑制血管性水肿。

1.7 提高神经元存活率、减轻 DNA 损伤 亚低温可提高神经元的存活率,减轻 DNA 损伤。Gao 等^[19]研究海马神经元细胞,提出低温可以减少凋亡诱导

因子的核移位,抑制聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 1 的过度激活,减少氧糖剥夺后聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 1 活化引起的聚腺苷酸二磷酸核糖聚合物的产生,亚低温通过干扰聚腺苷酸二磷酸核糖信号通路保护因缺氧缺糖损伤未成熟的海马神经元。同时研究表明^[20],低温可通过调节大脑弹性模量从而使神经系的间充质干细胞生长分化,此类研究则提示亚低温在细胞治疗中的优势。

2 亚低温治疗的脑保护作用

虽然在 20 世纪 50 年代就有对低温的研究,但是引起世界范围对亚低温的深入研究则是 2002 年发表在《新英格兰》上的两项大型随机对照研究^[5-6]。欧洲随机对照研究发现^[5],275 例成年院外呼吸心搏骤停的患者接受目标温度 32 ~ 34 °C 亚低温治疗,持续降温 24 h,与常温组比较,6 个月后亚低温组有更好的神经系统预后,病死率更低。澳大利亚的随机对照研究显示,77 例成年院外呼吸心搏骤停的患者中,以奇偶数分成亚低温组及常温组,常温组体温维持在 37.0 °C,而亚低温组目标温度 33 °C 持续 12 h,结果表明,亚低温组在出院后较常温组有更好的神经系统预后^[6]。

2012 年,Arrich 等^[21]进行的临床荟萃分析显示,通过传统的降温方法,亚低温组的患者有更佳的神经系统预后及更高的出院生存率。但随后一项大型随机对照研究发现^[22],929 例心搏骤停患者随机分成亚低温治疗组(目标温度 33 °C,启动时间在自主循环入院后,治疗时间为随机分组后的 28 h)和对照组(目标温度 36 °C,或者严格控制发热),结果表明,两组患者病死率,180 d 后神经系统预后相似,33 °C 亚低温治疗不比 36 °C 对照组更有优势。Cronberg 等^[23]对照研究表明,心搏骤停患者给予 33 °C 或 36 °C 治疗具有相似的脑功能及认知功能的预后。2017 年,Srivilaithon 等^[24]发表的一篇前瞻性观察性研究,33 ~ 36 °C 持续 24 h 的亚低温组的生存率更高,神经系统预后更好。上述研究表明,心搏骤停后的脑功能恢复受多种因素影响,需要更多的研究来佐证亚低温治疗的优势。

3 亚低温治疗的管理

近年来,对重症患者尤其是脑损伤患者使用诱导性低体温越来越受到人们的重视,而 TTM 成为重症医学关注的焦点。TTM 可以用来防止发热,保持常温或降低核心温度。这种治疗方法广泛用于重症

监护病房,作为主要的神经保护方法。目前法国 TTM 专家共识推荐心搏骤停患者考虑与实施 TTM^[7]。目前亚低温有 3 个公认的阶段:诱导、维持及复温。每个阶段均有尚未解决的问题:最佳的启动时间、到达目标温度的时间、降温方法、治疗时间、治疗温度、复温方法、复温后的管理等,随着亚低温研究的深入,精细化的管理整个治疗过程是每位研究者致力于解决的问题。

3.1 亚低温的诱导阶段 诱导阶段是指从初始降温到患者达到目标温度。这一阶段主要包括亚低温的最适启动时间以及到达目标温度的时间两个方面。

对于最佳启动时间,Che 等^[25]研究表明,在自主循环恢复的 4 h 以内实施,有更好的神经功能预后。但一项临床荟萃分析显示,8 项试验,2 379 例患者随机分为院前启动(停跳 1 h 以内)和院内启动(停跳 1 ~ 4 h),结果并未显示停跳 1 h 以内启动更有优势^[26]。尽管如此,Sendelbach 等^[27]利用国际心搏骤停数据分析 172 例院外心搏骤停接受亚低温治疗的患者,结果表明,平均时间为 94.4 min,每延迟 5 min 的启动均与神经系统的更差预后相关,且每 30 分钟的延迟到达目标温度,神经功能预后同样也会更差。Wolff 等^[28]研究证明,每延迟 1 小时到达目标温度,神经系统预后更差。因此,尽早启动亚低温治疗及尽早达到目标温度对神经功能治疗有益。

上述研究中,大多数是在心搏骤停后 80 ~ 150 min 启动亚低温,260 ~ 410 min 到达目标温度,然而,Kim 等^[29]研究表明,院前启动除可以缩短到达目标温度的时间,并不能提高患者的生存率和神经系统预后。

3.2 亚低温的维持阶段 维持阶段是指到达目标温度延伸到复温开始,在心搏骤停综合征患者中,维持阶段在 12 ~ 24 h。而这个阶段最主要的就是最适温度及最适维持时间。

虽然 2002 年两篇研究将心搏骤停后亚低温的目标温度设在 32 ~ 34 °C^[5-6],2015 年美国心脏协会^[30]、欧洲复苏委员会^[31]发布的指南提示心搏骤停后亚低温的目标温度为 32 ~ 36 °C,但实际最适温度仍存在争议。Cronberg 等^[23]研究显示,亚低温治疗组与对照组的温度分别为 33 °C 和 36 °C,结果表明两组患者远期生活质量和认知功能的结果相似。Nielsen 等^[22]研究结果显示,33 °C 不比 36 °C 更有

优势。以上随机对照研究均表明,保持轻度低体温就能改善心搏骤停后患者的预后。关于儿童院内的心搏骤停研究显示^[32],亚低温治疗组(33.0℃)与对照组(36.8℃)的结果没有较大差异,表明严格控制发热即可获得与亚低温相同的疗效。

对于最佳的维持时间,2015 年美国心脏协会指南^[30]推荐心搏骤停后至少维持 24 h。这主要是依据上述 2002 年的两项研究^[5-6],是否延长目标治疗的时间更有益,2016 年的一篇系统回顾研究^[33]发现,并没有确切的临床数据回答这一问题。从生理机制上分析,应该是亚低温的时间越长,临床益处越多。Kirkegaard 等^[34]首次临床探索是否更长的亚低温治疗时间能够提升患者的预后,将心搏骤停后的患者随机分为 33℃ 治疗 48 h 和 24 h,结果显示,相比于 24 h,48 h 的亚低温治疗并未显著提高患者 6 个月后的神经系统预后。

3.3 亚低温的复温阶段 复温阶段是指患者缓慢复温至正常温度,包括复温速度、复温方法及复温后的管理。根据 2015 年美国心脏协会指南^[30],因为血浆电解质和有效血管内容物的聚集,代谢率有可能会突然改变,因此推荐缓慢复温,推荐的复温速率为 0.25~0.5℃/h。Bouwes 等^[35]做了一项回顾性的队列研究,128 例心搏骤停后的患者接受亚低温治疗,检验了复温方法(主动比被动),复温速度(≥ 0.5 ℃/h 比 ≤ 0.5 ℃/h),以及发热与预后的关系。结论是主动复温的预后不会更差,此外,无论是复温速度还是复温后发热,对预后均不会有明显影响,但此研究回顾的复温速度所示的两组例数相差悬殊,因此关于复温速度仍需要更多探索。

复温后发热是否需要控制,Leary 等^[36]对比高热患者(超过平均温度 38.7℃)和无发热或轻度发热的患者(低于平均温度 38.7℃),发现出院率比较差异无统计学意义,但高热患者出院后格拉斯哥-匹兹堡脑功能分级(CPC 分级)更低。因此,此研究表明,心搏骤停后亚低温治疗的患者复温后控制发热与神经功能的远期预后有关,但不能表明高热与神经系统远期预后有因果关系。因此,需要有更多的研究明确亚低温治疗复温后的最大安全温度,以及复温后温度管理的时间。

4 降温方式

目前采用的亚低温方法很多,不同方法形成

亚低温的速度和脑保护作用不同。目前亚低温的方法主要有局部降温和全身降温,非浸入性降温和浸入性降温,物理降温和化学降温^[37]。

全身降温时不仅降低大脑深部的温度,此时身体核心温度也同时下降,不仅降低脑部的基础代谢水平,全身基础代谢率也同时下降,因为心搏骤停后同样存在全身的缺血缺氧,对于全身脏器功能可能更好,但随之而来的全身不良反应也同样增多。而局部降温仅降低大脑温度,且无法降低大脑深部的温度,理论上头部联合全身降温效果更好。

非浸入性降温包括冰袋、冰帽、降温毯、冷水擦浴、冰水浸浴等,方便但降温效果相对较差,且温度控制不佳;而浸入性降温包括静脉输液法,血管内热交换法,体腔降温,体外循环法等。静脉输液法是在短时间内输注冷液体,使中心体温降低,静脉输液法方便、有效,但无法精确控制体温且对于心功能差的患者不适用;血管内交换法是通过血管内可控温的循环水导管置入人体大血管(多选股静脉),再通过调节循环水温直接对患者血液进行降温;体腔降温是指运用冷却的无菌 0.9% NaCl 注射液注入体腔及直肠进行冲洗从而降温,虽能达到降温目的,但操作有难度且易发生并发症。体外循环法是指通过体外血流灌注和体外循环机中的变温器进行降温,但因创伤较大,成本高,在临床应用相对较少,多数仅在进行血流灌注和体外循环的患者中应用。

化学降温是相对于物理降温是指应用药物进行降温,临床最常见的如冬眠制剂(氯丙嗪 100 mg + 异丙嗪 100 mg + 哌替啶 50 mg + 0.9% 氯化钠溶液加至 50 mL)等。一般来说应用药物降温多与其他降温方法联合应用。

目前有多种降温方法来诱导和维持亚低温^[37]。在临床上往往情况复杂,需要个体化、多模式联合降温,避免单一的降温方式导致诱导期长,维持过程温度不稳定等问题。

5 并发症及其预防

虽然亚低温对于院前心搏骤停后患者脑功能的保护有重要疗效,但亚低温治疗仍存在相关并发症,其中包括寒战、凝血功能异常、心律失常、血流动力学障碍、电解质紊乱等一系列不良反应。关于寒战,为了避免影响循环和呼吸,有研究表明,可以适当应用镇静剂、麻药等药物;对于凝血功能异常,温度

低于 35℃ 可以导致血小板血小板功能障碍和轻度减少,临床观察研究表明,严重出血风险相对较小,心搏骤停、严重脑外伤或卒中患者的研究均没有报道重大出血问题,可以权衡利弊,避免出血高风险的患者过度降温,可以在采用目标温度管理的同时,适当予以输注血制品^[12]。

6 小结

亚低温通过多种机制实现脑保护,成败的 4 个关键因素包括降温启动时机、目标温度所需时间、亚低温持续时间、复温速度以及并发症的预防,但要总结心搏骤停的患者通过亚低温治疗,有多少患者能从中获益仍需做进一步探索,还需做更多的基础和临床的研究。现有研究表明,亚低温治疗对于心搏骤停后患者的神经恢复有一定作用,需要相应的“指南和专家共识”,希望国内亚低温治疗专家共识的出台。

参考文献

- [1] Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, et al. 2017 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary[J]. Resuscitation, 2017, 121: 201-214.
- [2] Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, et al. 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardio pulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. Circulation, 2018, 137(1): e7-13.
- [3] 李雨林,张茂. 美国心脏学会关于改善院内外心肺复苏预后的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(2): 143-144.
- [4] 何小军,陈振英. 2016 中国心肺复苏研究发展蓝皮书[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 26(8): 979-981.
- [5] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. N Engl J Med, 2002, 346(8): 549-556.
- [6] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia[J]. N Engl J Med, 2002, 346(8): 557-563.
- [7] Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, et al. Targeted temperature management in the ICU: Guidelines from a French expert panel[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 70.
- [8] Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: A dream revisited [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 1992, 4(3): 211-215.
- [9] Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: A randomized controlled trial[J]. Stroke, 2014, 45(2): 486-491.
- [10] Yeung J, Chilwan M, Field R, et al. The impact of airway management on quality of cardiopulmonary resuscitation: An observational study in patients during cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2014, 85(7): 898-904.
- [11] Lu J, Shen Y, Qian HY, et al. Effects of mild hypothermia on the ROS and expression of caspase-3 mRNA and LC3 of hippocampus nerve cells in rats after cardiopulmonary resuscitation[J]. World J Emerg Med, 2014, 5(4): 298-305.
- [12] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia[J]. Crit Care Med, 2009, 37(7 Suppl): S186-202.
- [13] Williams GD, Dardzinski BJ, Buckalew AR, et al. Modest Hypothermia Preserves Cerebral Energy Metabolism during Hypoxia-Ischemia and Correlates with Brain Damage: A 31P Nuclear Magnetic Resonance Study in Unanesthetized Neonatal Rats[J]. Pediatric Res, 1997, 42(5): 700-708.
- [14] Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia [J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(4): 267-278.
- [15] Gong P, Li CS, Hua R, et al. Mild hypothermia attenuates mitochondrial oxidative stress by protecting respiratory enzymes and upregulating MnSOD in a pig model of cardiac arrest[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35313.
- [16] Kawamura N, Schmeichel AM, Wang Y, et al. Multiple effects of hypothermia on inflammatory response following ischemia-reperfusion injury in experimental ischemic neuropathy[J]. Exp Neurol, 2006, 202(2): 487-496.
- [17] Idris Z, Zenian MS, Muzaimi M, et al. Better Glasgow outcome score, cerebral perfusion pressure and focal brain oxygenation in severely traumatized brain following direct regional brain hypothermia therapy: A prospective randomized study [J]. Asian J Neurosurg, 2014, 9(3): 115-123.
- [18] Zhao H, Li CS, Gong P, et al. Molecular mechanisms of therapeutic hypothermia on neurological function in a swine model of cardiopulmonary resuscitation [J]. Resuscitation, 2012, 83(7): 913-920.
- [19] Gao Y, Wang Z, He W, et al. Mild hypothermia protects neurons against oxygen glucose deprivation via poly (ADP-ribose) signaling[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017(1): 1-7.
- [20] Dong HJ, Zhao ML, Li XH, et al. Hypothermia-modulating matrix elasticity of injured brain promoted neural lineage specification of mesenchymal stem cells[J]. Neuroscience, 2018, 377: 1-11.
- [21] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD004128.
- [22] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33℃ versus 36℃ after cardiac arrest[J]. N Engl J Med, 2013, 369(23): 2197-2206.
- [23] Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33℃ vs 36℃ After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(6): 634-641.
- [24] Srivilaithon W, Muengtawepong S. The Outcomes of Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest at Emergency Department: A Real-World Experience in a Developing Country[J].

- Ther Hypothermia Temp Manag, 2017, 7(1):24-29.
- [25] Che D, Li L, Kopil CM, *et al.* Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest[J]. Crit Care Med, 2011, 39(6):1423-1430.
- [26] Huang FY, Huang BT, Wang PJ, *et al.* The efficacy and safety of prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis[J]. Resuscitation, 2015, 96:170-179.
- [27] Sendelbach S, Hearst MO, Johnson PJ, *et al.* Effects of variation in temperature management on cerebral performance category scores in patients who received therapeutic hypothermia post cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2012, 83(7):829-834.
- [28] Wolff B, Machill K, Schumacher D, *et al.* Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. Int J Cardiol, 2009, 133(2):223-228.
- [29] Kim F, Nichol G, Maynard C, *et al.* Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(1):45-52.
- [30] Bhanji F, Donohue AJ, Wolff MS, *et al.* Part 14: Education; 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2):561-573.
- [31] Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, *et al.* The European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015[J]. Resuscitation, 2015, 95(10):81-99.
- [32] Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, *et al.* Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children[J]. N Engl J Med, 2017, 376(4):318-329.
- [33] Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, *et al.* Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation[J]. Resuscitation, 2016, 98:97-104.
- [34] Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, *et al.* Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2017, 318(4):341-350.
- [35] Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, *et al.* The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2012, 83(8):996-1000.
- [36] Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, *et al.* Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2013, 84(8):1056-1061.
- [37] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods[J]. Critical Care Medicine, 2009, 37(3):1101-1120.

收稿日期:2018-10-11 修回日期:2018-11-06 编辑:伊娜

(上接第 75 页)

- [39] Watson AL, Anderson LK, Greeley AD, *et al.* Co-targeting the MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways in two genetically engineered mouse models of schwann cell tumors reduces tumor grade and multiplicity[J]. Oncotarget, 2014, 5(6):1502-1514.
- [40] Fujisawa T, Joshi BH, Puri RK. IL-13 regulates cancer invasion and metastasis through IL-13Ralpha2 via ERK/AP-1 pathway in mouse model of human ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 131(2):344-356.
- [41] Hsi LC, Kundu S, Palomo J, *et al.* Silencing IL-13Ralpha2 promotes glioblastoma cell death via endogenous signaling[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(7):1149-1160.
- [42] Madhankumar AB, Mrowczynski OD, Slagle-Webb B, *et al.* Tumor targeted delivery of doxorubicin in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. PLoS One, 2018, 13(1):e181529.
- [43] Dingli D, Peng KW, Harvey ME, *et al.* Image-guided radiotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter[J]. Blood, 2004, 103(5):1641-1646.
- [44] Russell SJ, Federspiel MJ, Peng KW, *et al.* Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(7):926-933.
- [45] Deyle DR, Escobar DZ, Peng KW, *et al.* Oncolytic measles virus as a novel therapy for malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. Gene, 2015, 565(1):140-145.
- [46] Sweeney EE, Burga RA, Li C, *et al.* Photothermal therapy improves the efficacy of a MEK inhibitor in neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. Sci Rep, 2016, 6:37035.

收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-10-30 编辑:黄晓芳